

Kanser Tedavisinde Şimik Maddeler

Metin ARAN (*)

GENEL DÜŞÜNCELER

Şimik maddelerle tedavinin tarihi çok eski zamanlara kadar uzanmaktadır. Eski Mısır papirüslerinde ülseratif deri tümörlerinin kemoterapisi hakkında bilgiler mevcuttur. Tedavi denemelerinin bu kadar eskiye gitmesine rağmen bu tip ajanların sistemik tatbikleri üzerine yapılan çalışmalar ancak son çeyrek asır içerisinde olmuştur. Kanser hücresi metabolizmasının tam aydınlatılamamış olması, belki de, bu husustaki gecikmenin en önemli sebeplerinden birisidir. Bununla beraber, geçen kısa devrede önemli adımlar atılmış ve kanser kemoterapisindeki genel fikirler tartışılmaya başlanmıştır.

İleri sürülen fikirlerin büyük bir çoğunluğu kanser hedeflerine tam isabet yapabilecek bir ajanın tesbit edilmesi üzerine toplanmaktadır. Tıpta arzu edilen en güzel atak, hastanın normal dokularına zarar vermeden hedefe ulaşanıdır. Bunun tipik örneğini paraziter ve bakteriyel ajanlarla yapılan tedavide görüyoruz. Meselâ sulfamidler mikrobik hücrelerin p-amino benzoik asid, antibiotikler bakterilerin hücre duvarı sentezine direkt tesir etmektedirler. Bugünkü bilgimize göre, kanser kemoterapisinde henüz rasyonel ve tercih edilebilecek spesifik bir hedefin belirtilmesi mümkün değildir. Çünkü kanser probleminde kanser hücresinin hususiyetleri izah edilemiyen en önemli noktayı teş-

(*) İst. Üniv. Radyoterapi Kliniği İç Hastalıkları Doçenti Çapa.

kil etmektedir. Burada hadise gerçi tek hücrenin çoğalması ile başlamaktadır, fakat daha ileri devrelerde kanser hücresi ile diğer normal dokulara ait hücreler arasında gerek nükleer gerekse nükleoler komponentlerin seperasyon ve identifikasyonunda kat'i bir fark tesbit edilememektedir. Bir diğer husus da, mikrobik hastalıkların tedavisinde organismanın müdafaa reaksiyonlarının yardımcı olmasıdır. Halbuki kanser hücresine karşı organismada böyle bir müdafaa reaksiyonu bilinmemektedir, veya hiç değilse, henüz delillerine sahip bulunmamaktayız.

Öteyandan kanser hücresinin değişik ajanları selektif tutumu üzerindeki muhtelif gözlemler de düşüncelerin bir kısmını bu husus üzerine çekmiş, literatürde zaman zaman muhtelif ajanların kanser hücreleri tarafından normal hücrelere nazaran daha iyi tutulduğu ve kullanıldığı ileri sürülmüştür. Fakat herşeye rağmen bu mevzu iyi aydınlatılamamıştır. Eğer gerçekten selektif bir madde idantifiye edilebilirse kanser tedavisinde ileri bir adım olacaktır.

Kanser hücresinin muhtelif ajanları absorbe etmesi ve kullanmasında kantitatif farklar gösterdiği düşüncesi de diğer bir noktayı teşkil etmektedir. Biliyoruz ki bugünkü düşünceye göre, kanser kemoterapisi hücrelerin bölünme sürati veya bölünmesi için gerekli komponentlerin husulü üzerine kurulmuştur. O halde bu hadiselerle tesirli bir ajanın tedavi önemle rol oynıyacağı aşîkârdır.

TEDAVİDE KULLANILAN ŞİMİK MADDELER

Kanser tedavisinde hiç şüphesiz en tesirli yollar cerrahi tedavi ve radyoterapidir. Kemoterapi sahası henüz gelişmiş değildir. Bununla beraber birçok hastalıklarda yine de oldukça tatminkâr sonuçlar elde edilmektedir. Biz burada henüz üzerinde çalışılan veya hayvan deneylerinde iyi neticeler vermiş olup insanda tatbik sahası bulmamış olan maddelerin isimlerini vermekle yetinecek, ve, tedavi sahasında değer taşıyanları daha etraflı şekilde belirtmeğe çalışacağız.

Tedavideki şimik maddeler, pratik tatbikatta, sistemik tedaviler için ilkel ilâç, perfüzyon tekniği ile izole bir alanı tedavi ve radyoterapi ile cerrahide yardımcı olarak üç şekilde kullanılmaktadır.

Kanser tedavisinde bugün kullandığımız şimik maddeleri altı grupta toplıyabiliriz.

1. Alkilleştirici maddeler

2. Antimetabolitler
3. Alkaloidler veya bitki orijinliler
4. Antibiyotikler
5. Hormonlar
6. Bir sınıfa sokulamayanlar

ALKİLLEŞTİRİCİ MADDELER

Kemoterapik ajanların bu geniş grubu biyolojik yönden bütün hücre veya dokularda toksik tesirlidirler, hatta içlerinde karsinojenik potans taşıyanlar bile mevcuttur. Rayomimetiktirler ve çok defa röntgen şuaı gibi hücre hasarı husule getirirler. Malign hücrelere olan tesirleri yanında normal hücrelerdeki tesirlerinden dolayı klinik kullanılışları hudutludur. Normal hücrelerde tesirlerinin görülemediği çok düşük konsantrasyon ve dozlarda malign lenfomalar, kronik miyelid lösemi (KML) ve kronik lenfoid lösemi (KLL) nin bazı devreleri ile over karsinomlarında selüler hasar ve destrüksiyon husule getirirler. Bu seleksiyon içinde aktüel biyoşimik baz anlaşılammıştır. Bugünkü bilgimize göre bu tip maddeler hücre fonksiyonlarında vital ehemmiyetli şimik grupların alkilleşmesini sağlarlar. Moleküllerindeki reaktif grup veya gruplar önemli biyolojik substanslar (meselâ proteinler veya daha iyi bir deyimle nükleik asidler) ile, fizyolojik ortamlarda, reaksiyon verme kabiliyetindedirler. Birçok araştırmacıya göre predominant reaksiyon deoksiribonükloik asidlerin fosfat gruplarının esterifikasyonudur. Bu hadisede polifonksiyonel olan alkylating ajanlar monofonksiyonel olanlardan daha aktiftirler. Polifonksiyonel olanlarda kaideten iki veya daha fazla anti-tümör aktivite mevcuttur. Bunlar muhtemelen farklı iki DNA molekülü veya bir molekülün farklı reaktif gruplarıyla reaksiyon verirler. Süratli divizyona maruz bırakılan hücrelerin DNP si, bu ajanlarla, normal divizyona bırakılmış hücrelerden daha ileri ara reaksiyonları gösterirler. Meselâ KML de kullanılan myleran'ın olgun granülositlerin destrüksiyonundaki tesirleri bu tiptedir. Bir başka araştırmacı grubuna göre (3) alkylating ajanlar organizmada bir enzimi bloke etmektedirler. Onlara göre alkylating ajanı taşıyan substrat bu enzim ile kombine olarak alkylating kısmı başka bir reaktif grupla köprü veya bağ kurar ve bu suretle enzimin faaliyeti inhibe edilir.

Klinetik çalışmalar alkylating ajanların elektrofilik yani elektron arayan maddeler olduklarını göstermiştir. Bu tezi tutanlara göre biyo-

lojik sistemde elektrondan zengin merkezlerle yer deęiřtirici bir mekanizma yolu ile reaksiyon verirler. Genel reaksiyon neticesinde biyolojik sistemde reaktiv merkezler alkilleřir ve böylece muhtemelen de reaktif hale geçerler.

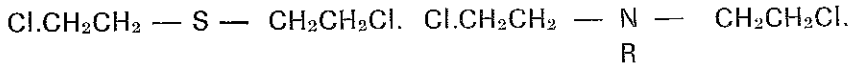
Esas tesirleri hücrenin büyümesine, farklılaşmasına ve fonksiyonlarınınadır. Bilhassa gelişmekte olan dokulara tesirleriyle seks organlarına ait değişikliklere sebep olurlar. Kadınlardaki amenoreler ve erkeklerdeki spermatogenezisteki bozukluklar ilaç tatbiklerinden sonra sık görülen hadiselerdendir. Ayrıca kornea epiteli ve barsak epiteli üzerinde de değişikliklere sebep olabilirler. Sa folliküllerinde geçici olarak tesir ederek saçların dökülmesine sebep olurlar.

Alkilleştirici maddeler dört büyük grupta toplanmaktadır.

1. Nitrogen Mustard grubu
2. Ethyleneimine grubu
3. Sulfonic acid esterleri grubu
4. Epoxide grubu

Nitrojen Mustard grubu

Nitrojen mustardlar bis (2-chloroethyl) sulfide veya mustarda gas'ın analoglarıdır. Bunlarda mustard gas'daki divalen sülfür atomu değişik substanslar taşıyan trivalen nitrojen atomlarıyla yer değişirmiştir.



Mustard gas

Nitrojen mustard

A. Mustard gas türevleri :

Alkilasyon kabiliyetinde olan bis (2-chloroethyl) amine grubudur. Klor atomu diğer halojenlerden brom veya iyot ile yer değiştirebilir. Burada maddenin yapısı bazik olarak değişmemekle beraber şimik aktivitede ve bazı defa biyolojik aktivitede değişiklikler husule gelir (1). O halde bu grubu tüm olarak «Bis-halogenoethylamines» olarak isimlendirmek mümkündür. Mustard gas 1854 de bulunmuştur. Fakat nitrojen mustard ancak ikinci dünya harbi sonunda geliştirilebilmiştir. Bu tip maddeler ileri derecede toksiktirler, bazen lökosit miktarında derin bir düşüşe sebep olabilirler. Hatta bu tip gözlemler, baş-

langıçta bu maddelerin lösemi tedavisinde faydalı olabileceklerini düşündürmüştür.

N-methyl-bis-amine (HN₂, Dichloren, Mechloretamin) : Basit alifatik nitrojen mustardların en geniş kullanılma sahası bulmuş olanıdır. Genellikle hidroklorid şeklinde kullanılır. Bu maddenin toksisitesinin yüksek olmasından dolayı analogu olan N-methyl-bis-amine-N-oxide (Nitromin) türetilmiştir. Akciğer, over ve meme karsinomlarında kullanılmakla beraber asıl tatbik sahasını lenfoproliferatif hastalıklarda bulmuştur. Aynı hastalıklarda tris-bis-amine (Embichin, HN₃) de kullanılmıştır.

İlâcın tatbikinden sonra müteessir olan dokular kanın şekilli elemanları ve gastrointestinal sistem mukozasıdır. Lenfatik dokuda enjeksiyondan on saat sonra fregmantasyon müşahede edilmektedir. Bunu lenfoid atrofi takip eder. Kemik iliğinde hemopoetik hücrelerde granülasyon görülür. Akabinde mitotik aktivite kaybolarak daha ilerdeki devrede progressiv deplesyon ve atrofi teşekkül eder. Husule gelen değişikliklerin şiddeti direkt olarak verilen dozla ilgilidir. Tedavi dozlarındaki hematopoez deplesyonu reverzibldir. Hücredeki değişikliklerin esası nüvede olup, gözlemlere göre nukleik asid sentezi inhibe edilmektedir (4).

İlâç hastalığın yaygın tiplerinde veya sistemik entoksikasyon hallerinde kullanılmaktadır. Ayrıca radyoterapiye reziste eden vakalarda da çok defa fayda görüldüğü ifade edilmiştir. Bazı müellifler lokal irradiasyon tatbik edilen vakalara da teşrik etmektedirler. Bu tedaviyi tatbik edenler kombine tedavi ile elde edilen hayat süresinin yalnızca radyoterapi ile elde edilenden daha elverişli olduğunu ifade ederler (12).

HN₂ suda eriyen kristal bir maddedir ve sulandırıldıktan sonra aktivitesini kısa bir süre içerisinde kaybeder. Bu sebeple derhal tatbik edilmesi gereklidir. Ortalama doz 0.4 mg/kg olmakla beraber 0.6 veya 0.8 mg. a kadar çıkılabilir. İntraplöral efüzyonlar için kilo başına 0.3 mg. ırk doz kâfidir. Sistemik tatbiklerden sonra ilâcın yan tesirleri 1-3 saat içerisinde başlar ve birkaç saat devam eder. Bu tip reaksiyonlar genellikle ilk enjeksiyondan sonra görülmekle beraber, bazı vakalarda her enjeksiyondan sonra da görülebilir. İlâç tatbikini gece saat sekiz civarında yapmakla hastada görülebilecek reaksiyonları azaltmak mümkün olabilir. Ayrıca 0.1 gr. nembutal veya saat 16 da

ve gece yarısı 25 mg. chloropromazine bu tip reaksiyonları azaltmakta faydalı olabilir.

İlâcın tatbikinden sonra klinik belirtiler bir hafta içerisinde gerilemeye başlar. Terapötik dozlarda dahi lökosit sayısında azalma görülür. Bu azalma gerek granülositer seride ve gerekse lenfositler seride beraberce gözlenmektedir. Lökosit sayısındaki azalma 6-8 inci günlerde maksimuma varır. 15-21 inci günlerde granülositopeni en yüksek değere ulaşır. Lökositlere ait genellikle 2-3 haftada olur. Tedavi esnasında bazen eritrositlerde de sayıca azalma husule gelebilirse de bu hadise genellikle bir hafta içerisinde geriye döner. Fakat şurası muhakkaktır ki, tedavinin başlangıcındaki anemi ilâcın tatbiki için hiçbir zaman kontrendikasyon değildir. Bu madde trombosit sayısında da azalmaya sebep olabilir. Fakat bu değer ender olarak klinik kanamaya sebep olabilecek kıymetlere iner. Trombopeni en derin değerini ancak üçüncü hafta sonunda gösterir ve plaketter 7-10 gün içerisinde genellikle normal kıymetlere dönerler. Kemik iliğinde de gerek matür ve gerekse immatür elemanlarda sitotoksik tesirler görülmektedir. Fakat normal dozlarla yapılan tedavilerden sonra yeniden rejenerasyon mutâddir. Ancak bunun için ortalama 6 haftalık bir devre gerekmektedir. Başlangıçtaki lökopeni de tedavi tatbiki için kontrendikasyon teşkil etmez. Bununla beraber bu durum evvelce yapılmış bir kemoterapi veya radyoterapiden husule gelmişse ve normal zamanda geriye dönüş görülmemişse ihtiyatlı olmakta fayda vardır (13). İlâcın husule getirdiği remisyon yıllarca sürebildiği gibi birkaç hafta da olabilir (14).

Nitrojen mustard ile retikulum hücreli sarkom; lenfositik lenfoma ve giant follüküler lenfomada elde edilen sonuçlar değişik değerler taşımaktadır. İlâcın bazen mukozis fungoides vakalarında da kullanıldığı bildirilmiştir (15).

B. Şeker-Alkol türevleri :

1,6-di-bis-1,6-dideoxy-D-mannitol (BCM, Degranol, Mannitol mustard) :

C. Cyclophosphamide türevi :

N,N-Bis-N', O-propylenephosphoric acid ester diamide (Cytosan, Endoxan, B-518) : İnaktif formda tatbik edilen fakat organizmada aktif forma geçen bu ajanda mustard aktivasyonu fosfamid halkası va-

sıtasıyla husule getirilmektedir (16). Bu maddenin dokularda doku fosfamidazları vasıtasıyla hidrolize edilerek aktif şekle geçirildiği kabul ediliyordu (17). Fakat yeni çalışmalara göre biliyoruz ki cyclophosphamide karaciğerde aktif şekle değişmektedir (18).

Hayvanlarda geniş antitümör spektrumu yanında insanlarda da lenfomalar ve multipl miyelomda remisyonlar husule getirdiği tesbit edilmiştir. Bu arada lösemiler ve diğer bazı maling hastalıklarda (melanomalar ve over, meme, pankreas ve nazofarenks karsinomalarında) da zaman zaman tatbik edilmektedir (19).

İlaç tatbikinde mutad doz oral yolla günde 50-200 mg ve nadiren 300 mg. dir. ven yolu ile günde 3 mg/kg tatbik edilmektedir. Son senelerde yapılan çalışmalarda masif hatta supermasif dozlar denenmiştir (21). Bu arada yüksek dozla yapılan bir çalışma da tarafımızdan bildirilmiştir.

D. Benzimidazole türevi :

2-(di-bis-aminomethyl) benzimidazole :

E. Anti-Malaryal ajan türevleri :

Chloroquine mustard :

Quinactine mustard :

F. Aromatik türevler :

Yüksek anti-tümör aktivitesi ve azalmış toksisitesi olan bu maddelerin büyük bir kısmı ağız yolu ile tatbik edilmektedir.

N,N-bis-2-naphtylamine (R-48) :

p-di-bis-aminophenylbutiric acid (Chlorambucil, Leukeran, CB-1348) : Ağız yolu ile tatbik edilen bu ilaç lenfoproliferatif hastalıklarda kullanılan başlıca ilaçlardan bir tanesidir. KLL de günde 0.1-0.2 mg/kg lık dozlarda verilmektedir. İlacın tatbiki haftalar veya aylarca sürebilir, ve süresi genellikle gerek hematolojik gerekse yan tesirlerle göre ayarlanmaktadır (22). Lenfomalarda «TEM» e tercih edilmektedir. Çünkü absorpsiyonu daha iyi olduğu gibi kemik iliği kontrolü de daha kolaydır. Tesiri geç görülür ve genellikle üç hafta sonra iyilik husule gelmektedir. Tedavide daha ziyade remisyonlar için saklanılan bir ilaçtır. Ayrıca başka ilaçlarla tedavi yapmak imkânı olmayan hallerde de ven yolu ile kullanılmaktadır. Günlük dozu mutad

olarak 0.1 mg/kg dir. Gerektiği zaman daha yüksek miktarlara da çıkarılabilir. Hematopoetik sistemde toksisitesi hem daha az hem de daha geç olmaktadır. Bu sebeple süratli tesir istenen vakalarda kullanılmamaktadır.

p-di-bis-aminophenylalanine (Melphalan, CB-3007, CB-3025, CB-3026) : Bu maddenin (D) ve (L) şekli de aynı stereoşimik konfigürasyonda olup, L şekli, D şeklinden daha aktif antitümör ajandır. Ağız yolu ile mutâd olarak tatbik edilen günlük 2-4 mg. lık dozlarında yan tesirler az görülmektedir. En sık görülen ve önemli olan kemik iliği depresyonudur. (L) şekli «Alkeran» ve rasemik şekli «Sarcolysin» dir. Melfolan bugün için miyelom da kullanılmaktadır. Kombine tedavi şeklinde melanomalarda da tesirlidir.

İlâcın tatbikinden birkaç hafta sonra hastadaki patolojik klinik ve laboratuvar değerler normale avdet etmeğe başlar. Kemik iliğindeki iyilik biraz daha geç görülür, ve ekseriyetle 4-6 ay içerisinde bariz bir salâh husule gelir. Bu tedavi ile kemiklerin rekalsifikasyonu mutad değildir. Fakat umumiyetle palpapl tümörlerin hacminde küçülme husule gelir. Hastaların ilâca tahammülleri değişiktir. Yapılan çalışmalar miyelomda uzun müddet küçük dozların verilmesi ile hayatın uzadığını göstermektedir. Sarkolizin tatbik sahasını daha çok Seminoma ve Ewing sarkomunda bulmuştur. Haftada bir defa 40-50 mg. ağız veya damar yolu ile verilir. Total doz 150-250 mg'ı geçmemek üzere ilâcın tatbiki hemopoetik sistemin depresyonu ile takip edilir. Yeni bir kür için 6 hafta beklemek gerekir.

G. Azo türevi :

Azo mustard :

H. Primidin türevleri :

5-bis-aminouracil :

4-methyl-5-bis-aminouracil (DOPAN) : Gerek bu maddenin gerek yukarıdaki bir evvelki maddenin klinik, tatbikatı mevcuttur.

Uracil mustard ağız yolu ile günde 3-5 mg. verildiğinde kronik lösemilerde iyi neticeler elde edilebildiği bildirilmiştir. Lenfoproliferatif hastalıklarda arzu edilen neticeler elde edilememiştir. Başlangıç tedavisini takiben doz yavaş yavaş 13 mg. a indirildikten sonra idame tedavisi olarak haftada 1 veya 2 defa 1 mg. tatbik edilir. Yan tesirleri az olan bir ilâçtır. Bir kür için 50-60 mg. yeter.

I. İyot türevi :

diethyl-p-(N, N-bis-amino) benzyl phosphonate : Bu maddenin aktivitesi chlorambucil'e benzemektedir ().

Etilenimin grubu

Bu grubun ethyleneimine veya aziridine üzerine kurulmuş olan büyük bir bölümü gerek deney hayvanlarında gerekse insanda aşikâr antitümör aktivite göstermektedir (26).

2,4,6-triethyleneimino-s-triazine (Triethylenemelamine, TEM) : Önceleri tekstil sanayiinde kullanılan bu madde daha sonra tıpta kullanılmaya başlamıştır. Hayvanların muhtelif tümör cinslerinde ve klinikte KLL ile over karsinomlarında tatbik sahası bulmuştur.

N, N,'N'' — triethylenephosphoramide (TEPA) :

N, N,'N'' — triethylenethiophosphoramide (Thio—TEPA, TSPA, TESPA) : Bu ajan kronik lösemiler, bazı tip tümörlerde klinik tatbik alanı bulmuştur. İkinci madde daha stabil bir solüsyon yaptığı ve klinik deneylerde daha iyi sonuçlar verdiğiinden tedavide birinciye tercih edilmektedir. En iyi tesirini Meme ve Over Karsinomlarında görüyoruz. Meme kanserlerinde günde 15-20 mg. damar yolu ile verilir. Hematopoetik sisteme tesiri az olmakla beraber evvelce RT yapılmış olanlarda dikkatli olmalıdır. Literatür bilhassa over kanseri metastazlarında iyi sonuçlar alındığını bildirmektedir. Cerrahi ve RT ye yardımcı olarak kullanıldığı gibi plevra, periton ve perikarda da tatbik edilebilir. Gerek genel yoldan gerek lokal tatbik şekilleri için çeşitli şemalar verilmiştir.

2, 3, 5-triethyleneimino-1, 4-benzoquinone (Trenimon)

bis-(1-aziridinyl)-morpholinophosphine sulfide (OPSPA) :

2, 4-dimethoxyl-6-ethylenimino-1, 3, 5-triazin :

N-(2, 4-dinitrophenyl)-ethyleneimine :

1-ethyleneimino-2-oxybutene (TETRAMİN, BASF) :

2-5-bis (1-aziridinyl)-3, 6-dipropoxy-p-benzoquinone (E—39) :

2-5-bis (aziridinyl)-3, 6-bis (2-metoxyethoxy)-p-benzoquinone (A—139) :

alkyl-N-(bis (ethyeneimido) phosphoro) carbamates (AB—100 AB—101, AB—103) :

Sulfonik asid esterleri grubu

Bu grup maddelerde kök ekseriya «methyl» veya «p-tolyl» dir, ve antitümör aktivite için iki veya daha fazla ester grubuna ihtiyaç vardır. Sulfonik asid esterlerinin tersiyer nitrojen atomundaki aril grubu elimine ve polimetilen zinciri esterifiye edilmiştir. Bu seride en yüksek aktivite dört veya beşli zincirde görülmektedir. Aktiviteleri «cycloalkylation» hipotezine göre açıklanmaktadır.

N-bis-p-toluene sulfonyloxyethylaline (163 C 48) :

N-bis-p-toluene sulfonyloxyethyl-p-chloroaniline (435 C 48)

alfa-omega-dimethanesulfonyloxyalkanes :

1, 4-dimethanesulfonyloxybutane (Busulfan, myleran) : KML'nin spesifik ilacı gibi olan myleran'ın günlük dozu genellikle 4-6 mg. dır. İlâç tek doz halinde sabah kahvaltısından sonra verilir. Tedaviye lökosit sayısı 10.000 altına düşünceye kadar devam edilir. Bu sayının altında doz azaltılarak idame tedavisine geçilir. 70-90 gün süren bu devrede lökosit sayısını üç haftada bir defa kontrol etmek icap eder. Mevcut anemi kan nakilleri ile kontrol altında tutulur.

Tedavi sırasında veya tedaviyi izleyen günlerde anemi ve hemoglobin değerleri düzelir, trombosit sayısı normal değerler içerisine girer, dalak küçülür ve genellikle normal hacme varır. % 85-90 vaka da görülen remisyon 2 veya daha fazla yıl sürebilir. Uzun süren remisyonlar genellikle lökosit sayısı 10.000 in altında uzun süre devam eden vakalarda görülmektedir. Remisyonlar esnasında hastaların lökosit sayısını 1-3 ayda bir defa kontrol etmelidir. Sayının tekrar 50.000 in üzerine çıkması halinde yeniden tedaviye başlanması gerekir.

Hastaların % 50 si birkaç remisyonun sonra genellikle akut miyeloblastik faza girerler. Eğer akut terminal faz teşekkül ederse 6-MP veya hydroxyurea tatbiki uygun olur. Bu vakalarda X-ray faydasızdır.

Dimethylmylerane :

6, 6-dimethanesulfonyl-D-mannitol :

bis-methanesulfonate :

İpoksid grubu

Alkilleştirici maddelerin bu küçük grubu etilen oksit'in ring sistemi üzerine kurulmuştur. Bu ajanların diğer alkilleştirici maddelere nazaran tesirleri daha az olup yan tesirleri daha fazladır.

N-N' — bis — (2,3-epoxy-n-propyl) piperazine (Diamine diepoxide) :

1, 1-bis (2, 3-epoxypropyl) 4, 4-dipiperidine (Eponate) :

Triethylene glycol diglycidal ether (Epodyl) :

ANTIMETABOLİTLER

Vitaminler ve koenzimler veya normal ara-metabolizması ürünlerine benzer yapıdaki bu tip ajanlar metabolik reaksiyonlarda enzim inhibitörü olarak rol oynamaları sebebiyle «anti-metabolit» adı altında toplanmıştır. Muhtemelen nükleik asid sentezine girdikleri kabul edilmektedir.

Bu gruptaki maddeler üç bölümde toplanmaktadır.

1. Folik asid antagonistleri
2. Purin analogları
3. Primidin analogları

Folik asid antagonistleri

Folik asid eksojen kaynaklı veya sentetize edilebilen, normal hücrenin gelişmesi için gerekli olan bir vitamindir. Organismada bir sıra enzimatik transformasyonlarla biyolojik aktif forma çevrilir. Folik asid karbon transfer reaksiyonlarında formylating ajandır. Basit prekürsörlerden pürin sentezinde rol oynadığı gibi pürin, primidin ve diğer nükleoitlerin patolojik yoldan sentezinde de rolü vardır.

Folik asid eksikliklerinde lökopeni görülmesi ve folik asid verilen lösemilerin akselere olması göz önünde tutularak, antagonisti olan bazı maddelerin lösemi tedavisinde kullanılabileceği inancını doğurmuştur.

Aminofolic acid (Aminopterin) : Çocuk lösemisinde kullanılan ilk ilaçlardan birisidir. Fakat daha sonra tedavideki yerini, bundan daha az toksik olan amethopterin'e bırakmıştır.

4-amino-N-10-methyl folic acid (Amethopterin, Methotrexate) : Organismada dihidrofolik reduktaz (DHFR) enzimine bağlanarak, bu enzimin DNA sentezinde oynadığı role mani olur. Bilindiği gibi DNA husulünde rolü olan timidilik asidin sentezi için tetrahidro folik asidin ehemmiyeti ön plândadır. Bu madde iki stepli enzimatik reaksiyondan sonra folik asidden husule gelmektedir. Bu reaksiyonda folik asid evvela bir enzimatik reaksiyonla dihidrofolik aside ve daha sonra ikinci bir stepte DHFR vasıtasıyla tetrahidro folik aside redükte olur. Methotrexate ikinci stepteki DHFR'ı bağliyerek reaksiyonu durdurur.

Tedavide gerek lösemilerdeki gerekse koryokarsinomadaki yeri çok önemlidir. Akut lösemilerde erişkinde, genellikle, ağız yolu ile günde 2.5-5 mg. verilmekle beraber gerektiği takdirde bu doz 10 mg. a kadar çıkarılabilir. Küçük çocuklarda 1.25 mg. lık doz kâfidir. Bununla beraber 2-8 yaş arasındaki çocuklarda 2,5-5 mg. lık dozlar rahatça tatbik edilebilir. Tedavi hastanın ilâca verdiği cevap ve gösterdiği yan tesirlere göre takip edilir. Uzun süren tedavilerde aynı folik asid eksikliklerinde olduğu gibi magaloblastik bir anemi veya ilâcın hepatoksisitesi sebebiyle hepatik fibrozis husule gelebilir. Bu arada şurasını da belirtmek gerekir ki, bu ilâçla rahatça ikinci hatta üçüncü remisyonlar da elde etmek mümkün olmuştur. Fakat bu remisyonların birincisi kadar iyi olmadığı gözlenmiştir. Bu sebeple ilk remisyonun sonra husule gelen yeni akselerde bir diğer ilâcı seçmekte genellikle fayda vardır. Oral doza mukavemet eden hastalarda damar yolu tercih edilebilir. Bu yolla 10-14 gün ara ile 10-20 mg. lık bir doz tatbik edilir. Klasik oral doza mukavemet eden hastalara yüksek oral miktarlar da verilebilir. Bu tedavi şekli için 5 gün süre ile 6 saatte bir defa 1.25 - 3.75 mg. lik ilâç tatbik edilir. Methotrexate meme, akciğer ve baş-boyun kanserlerinde de kullanıldığı gibi, ayrıca Psoryazis, Malaria ve toksoplazmosis gibi bakteriyel hastalıklarda da kullanılmaktadır.

Purin Analogları

Bu ajanlar nükleik asidler veya komponentlerinin biyolojik sentezi veya fonksiyonlarını direkt olarak bloke ederler.

6-Mercaptopurine (6—MP) : Akut lösemi tedavisinde kullanılan bu ilâcın çocuklarda % 50 vakada klinik ve hematolojik remisyon husule getirdiği gözlenmiştir. İlâca karşı toksisite ve rezistan tesbit

edilmiştir. Toksik tesirlerinin başında granülositopeni ve lökopeni gelir. Ayrıca gastro-intestinal kanal mukozasına ait klinik belirtiler de ön plândadır. Zaman zaman karaciğere olan tesirleri de gözlenmiştir.

İlaç tatbikinden 15-30 gün sonra iyilik görülür. Periferik lökosit sayısı normalin alt hudütlarına indiğinde, kemik iliğinde de blastlarda azalma görülür. Günlük tek doz halinde 2,5 mg/kg olarak ağız yolu ile verilir. Total tedavi dozu 150-250 mg. dır. İdame dozun genellikle, 50-100 mg. olmakla beraber bu değer 25 mg. a kadar indirilebilir. Tedavi neticesi 30 gün süre içerisinde alınmazsa günlük ve total doz arttırılabilir.

9-beta-D-riboside :

6-benzylthio :

6-methylthiopurine :

6-chloropurine :

thioguanine :

Ring sistemi bu grupta sıkıca ilişkili olan bazı ilaçlar da bu grupta tartışılmaktadır.

8-azaguanine (guanazolo) :

amino (pyrazolo (3,4-d) pyrimidines) :

Primidin analogları

5-fluorouracil (5—FU) : Gerek bu madde gerekse bu grupta, türetilmiş diğerleri üzerinde yapılan biyokimik ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, bu ajanlar dezoksiuridilik asidin metilasyonunu bloke ederler ve hususiyile 5-FU nükleik aside enkörpore olur.

5-fluorodeoxyuridine (5—FUDR) : Yukarıdakinden daha az toksik ve daha güzel tedavi indeksi olan bu madde ile elde edilen klinik sonuçlar daha yüz güldürücü olmaktadır.

İlk defa 1957 senesinde tedaviye sokulan 5-fluoro pyrimidine grubu içerisinde bugün kullanılmakta olan oldukça değerlileri vardır.

Gerek 5—FU ve gerekse 5—FUDR damar yolu ile tatbik edilir ve organizmada 5—FUDR bir sıra reksiyonla 5—FU'e çevrilir. Bu se-

beple klinik tatbikatta görülenleri tek olarak açıklamak yeterli olacaktır. Literatürdeki bilgiye göre en iyi sonuçlar gastro-entestinal sistem ve meme kanserlerinde alınmaktadır. İlâcın tatbik şekli hakkında muhtelif tipler belirtilmiştir. Biz yaptığımız bir çalışmada ilk 15 günde 500 mg. lık fraksiyonlar şeklinde 4 gr. verdikten sonra, hastanın klinik gidişi, toleransı ve hemopoetik tablosuna göre 15 veya 30 günlük süredeki aralıklarla idame tedavisine geçtik. Hastalarda ilâç tabikinden 7-10 gün sonra iyilik müşahede edilmekte ve bu iyilik fayda gören vakalarda süratle artmaktadır. Diğer büyük bir grup kemoterapik ajanın yanında hastayı klinik olarak rahatsız eden yan tesirler daha az görülmektedir. Tedavi başladıktan bir hafta sonra lökosit sayısında düşme ve ikinci hasta içerisinde de trombositler sayıca azalmakta hatta bazı vakalarda kanama yapabilecek kritik hudutlara kadar inmektedir. Bu gibi durumlarda tedaviye kısa bir süre ara vererek hematolojik tablonun yeniden ilâç tatbik edilebilecek hale gelmesini beklemek gerekir.

(6-azauracil) : Bu madde uracil ve uridine antagonisti gibi tesir etmektedir. Santral sinir sistemi üzerine toksik tesirleri vardır.

6-Azauridine : Yukarıdakinden 10-20 defa daha aktif ve çok daha az toksik olan bu madde ribozitasyon ile husule getirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu tip maddeler ile daha iyi sonuçlar alındığını göstermektedir.

5-iododeoxyuridine (IUDR, IDU) :

5-trifluoromethylde oxyuridine :

Cytosine arabinoside : Bu madde riboz ihtiva eden prekürsörlerden DNA in enzimatik teşekkülüne mani olur. Akut lökozlar ve KML de tesirli olduğu belirtilmiştir. Henüz deney safhasında olan tedavi değerlerinin tartışılabilmesi için bir süre beklemek gerektiği kanaatindeyiz.

ALKALOİDLER veya BİTKİ ORİJİNLİLER

Bu sınıf ilâçlar içerisinde üç grup tesbit etmek mümkündür.

1. Vinca rosea alkaloidleri
2. Colchicum alkaloidleri
3. Podophyllum alkaloidleri

Vinca rosea alkaloidleri grubu

Vinca Rosea bitkisinden elde edilen yirminin üzerindeki alkaloidlerden 4 tanesi tıpta kullanılmış ve bunlardan 2 tanesi klinik tatbika girmiştir.

Vinblastine (Vincalokoblastine, VLB) :

Vincristine (VCR) :

Şimik yapıları birbirlerine çok yakın olan maddelerin hücre metabolizmasının muhtelif yerlerine tesir ettikleri muhakkak olmakla beraber asıl tesirlerinin bir sıra asid aminlerin teşekkülüne mani olarak bu asid aminlerin RNA sentezine girmelerini önlemek suretiyle olduğu kabul edilmektedir.

V. Rosea alkaloidlerinin birçok tümöral hastalıklarda tatbik edildiği bildirilmekle beraber tatbik sahasını daha çok koryokarsinoma ve lenfoproliferatif hastalıklar bilhassa Hodgkin'de bulmuştur. Bu vakalarda 10 mg. lık doz, damar yolu ile ve lökosit sayısı kontrolü altında haftada bir defa yapılmaktadır. Bir kür için 100-120 mg lık miktar yeterlidir. İkinci bir tedavi için en az 3 hafta beklemek gerekir.

VLB daha ziyade Hodgkin'de VCR ise lenfoproliferatif hastalıkların diğer grubunda kullanılmaktadır. VCR klinikte diğer bir tatbik sahasını çocuk akut lökozlarında bulmuştur. Kemik iliği üzerine depressif tesiri daha az ve daha yavaş olduğundan çok defa antimetabolidlere tercih edilmektedir. V. Rosea alkaloidlerinin yan tesirleri içerisinde reverzibl olan alopesi, ve hiperürisemi yanında bilhassa nörolojik olanlar ehemmiyetlidir ve çok defa tedavinin kesilmesini gerektirir.

Colchicum alkaloidleri grubu

Colchicum autumnale'den elde edilen üç alkaloid anti-tümör aktivitelerinden dolayı tümöral hastalıkların tedavisinde bir süre yer almıştır.

Colchicine :

Colchamine (Demecolcine, Colcemid) :

Deacetyl-thiocolchicine :

Colchicine esasında bir «Gut Hastalığı» ilacı olduğu halde, alkaloid türevlerinin KML de ve mitozisi yavaşlatmasından dolayı kanser kemoterapisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Podophylline alkaloidleri grubu

Podophyllum peltatum'dan elde edilen ilk ekstra olan podophyllum tıpta başka sahalarda kullanılmıştır. Daha sonra bu maddenin ihtiva ettiği alfa-peltatine, beta-peltatine ve podophyllotoxine izole edilmiştir. Podophyllotoxine üzerine yapılan çalışmaların neticesinde bu maddenin lakton halkasının açılmasıyla podophylline acid türevleri arasında **podophylline acide ethylhidrazide** (SP—I) yapılmıştır. Bu arada **4-demethyl podophyllotoxine-B-D-benziliden** (SP—G) glikozidi ortaya çıkarılmıştır. Bu gruptaki ilâçlar henüz deneme safhasında olup mevcut literatür orta derecede tesirli bir sitostatik ve daha ziyade radyoterapiye kombinasyonda faydalı olabileceklerini düşündürmektedir.

ANTİBİYOTİKLER

Penisilin ve streptomisin keşfi ve tıpta kullanılmaya başlanması bu tip maddelerin daha yeni ve daha tesirliilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu arada çalışmaların bir kısmı kanser kemoterapisi üzerine yöneltilmiştir. Araştırmalar göstermiştir ki, birçok antibiyotik ile hücre metabolidleri arasında yapı benzerliği vardır. Aralarında metabolik bir antagonizm bağlantısına ait deliller gösterilmiştir. Bu maddeler muhtemelen ara-reaksiyonlarda benzer metabolidlerin yerine geçerek, enzimatik proseslere bağlı olan kanser hücresinin gelişmesine mani olurlar. Bugün pratikte kullanılanlar şunlardır :

Actinomycin D : Streptomyces türünden olan bu madde polipeptid olup yüksek toksisite göstermektedir. Deney hayvanlarının bazı türlerinde anti-tümör aktivite gösterdiği gibi insanda adeno karsinomların bazı tiplerinde, miyeloid ve lenfoid lösemide aynı tip reaksiyonu göstermektedir. Son zamanlarda Wilm's tümörleri üzerindeki müsbet rolünden de bahsedilmiştir. En önemli noktalardan birisi de, irradilyasyon tesirini arttırdığı için radyorezistan rabdomyosarcom'larda kullanılmasıdır.

Actinomycin D organizmada DNA'nın guanine kısmı ile reaksiyona girerek DNA'nın dolayısıyla RNA'nın teşekülünü inhibe eder. Genellikle günlük dozu 15 mcg/Kg olup total doz 75 mcg/Kg dır. Damar yolu ile tatbik edilen ilâç 5 gün süre ile verilir. Şayet toksik tesirler husule gelmezse bir ay sonra bir kür daha yapılabilir. Yan tesirler diğer sitostatiklerdeki gibi olup, onlara nazaran daha hafif geçer.

Mitomycine C : Yine bir streptomycetes türünden elde edilen bu maddenin yapısında bir quinon halkası, carbomate ve aziridine tesbit edilmiştir. Tesir şekli yukarıdakine benzeyen bu madde bazı epitelyal tümörlerde kullanılmaktadır. Her gün yapılan 2 mg. lık doz lökopeni ve tromopeni teşekkül edinceye kadar 15-30 günlük süre içerisinde tatbik edilir.

Bu iki madde dışında henüz deneysel safhada bulunan yirminin üzerinde antibiotik mevcuttur.

HORMONLAR

Hormonlar yaşayan dokularda gelişme olayını ve değişik enzimatik reaksiyonları kontrol eden maddelerdir. Bugünkü literatür bilgimize göre reprodüktif organların bazı tümörleri hormonlarla ilgili, bir kısmı ise bunlarla ilişki göstermediği kabul edilmektedir. Hormonların tümör hücresinde oynadığı rolün izahı henüz spekülasyon safhasında olduğundan burada izah şekli açıklamaktan şimdilik sarfı nazar ediyoruz.

Kısaca belirtmek gerekirse meme kanserlerinde testosteron propiyonat esterleri ve androsteron türevlerinin, prostatik kanserlerde östradiol esterleri veya sentetik türevlerinin, lösemilerin bazı tipleri ile lenfoproliferatif hastalıklarda kortison, hidrokortison ve türevlerinin kullanılmakta olduğunu söylemekle yetineceğiz.

BİR SINIFA SOKULAMIYANLAR

Ethycarbamate (Urethane) : Başlangıçta deney hayvanlarında tümör gelişmesinde inhibitör olarak tesir ettiği tesbit edilen bu madde daha sonra antikanser ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bilhassa KML ve daha sonra multipl miyelomda tatbik sahası bulmuş ve ayrıca nitrojen mustard ile sinerjizm gösterdiği belirtilmiştir.

L-Asparaginase : Henüz deney safhasındadır.

Natulan : Bir methylhidrazine türevi olan bu madde kromozomları tahrip etmesi ve DNA üzerine olan tesiri ile etkili olmaktadır.

Klinik tatbikatta lenfoproliferatif hastalıklar bilhassa Hodgkin tedavisinde kullanılmakla beraber multipl miyelom ve polisitemia vera'da da tesirli olduğu bildirilmiştir.

Başlangıç tedavisi olarak 6 gramlık bir doz fraksiyone olarak verilir. İlk gün verilen 100 mg. lık doz tedricen arttırılarak 300 mg. a kadar çıkarılır. Başlangıç tedavisini takiben tam bir iyilik teşekkül edinceye kadar 100 mg. ile devam edilir. Yeni tesirleri kuvvetli olan bu ilaçta dikkatli olmak gereklidir.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — **Aran, M., Bilge, N.** : 5-fluorouracil'in klinik tatbikinden elde edilen sonuçlar. Neşredilmek üzere Türk Tıp Cemiyetine verilmiştir.
- 2 — **Ariel, I. M., Georc T. P.** : Treatment of disseminated Melanoma by sistemic melphalan, MTX and antagenous bone marrow transplation, Cancer, 1967, 20, 77.
- 3 — **Armstrong, J. C.** : The mechanism of action of the vinca alkaloids, Chemotherapy of cancer, 1967, 37, 47.
- 4 — **Berkman, A. T.** : Pelviste röntgen tedavisine müsait cevap veren soliter bir struma maligna metastazı ve bu münasebetle hormonal inhibition problemi, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 1964, 9, 10.
- 5 — **Berkman, A. T.** : Meme kanserini kemik metastazları ve sterilizasyonun rolü, T.T.C.M., 1950, 16, 3.
- 6 — **Berkman, A. T.** : Kanserin radyoterapisinde kimoterapi kombinasyonu üzerine bir etüd, Türkiye Tıp Encümeni Arşivi, 1951 2, 1.
- 7 — **Bilge, N., Aran, M.** : Solid tümörlerde yüksek doz cyclophosphamide tatbikinden elde edilen sonuçlar, T.T.C.M., 1970 (henüz neşredilmemiştir).
- 8 — **Brennan, M. J., Talley, D. W.** : San Diego, E. L., Burrows, J. H., O'BRYN, R. M., Vattkevıcus, V. K. and Hireglad, S., Critical analysis of 594 cancer patients treated with 5-FU Chemotherapy of cancer, 1964, 118.
- 9 — **Busch, H. and Lane, M.** : Chemotherapy, 1967.
- 10 — **Griffin, A. C.** : Effect of cancer chemotherapeutic agents upon cellular metabolism and composition, Cancer Chemotherapy, Publisher Thomas, C. C., 1961.
- 11 — **Clark, R. L.** : Cancer Chemotherapy, Introduction, ii.
- 12 — **Howard, J.** : And coll., Cytosine arabinoside*results of a cooperative study in acute childhood leukemia, Cancer, 1968, 3, 341.
- 13 — **Kantemir, İ.** : Kanser ve Tedavisi (Özellikle Kemoterapi), Ankara Üniversitesi yayınları, No. 219, 1969.
- 14 — **Osdene, T. S.** : The chemistry of chemotherapeutic agents, Cancer Chemotherapy, publisher Thomas, C. C., 1961.

- 15 — **Rundles, W.** : Chemotherapy of multipl myeloma, *Cancer Chemotherapy*, 1967, 229.
- 16 — **Timmis, G. M. and Williams, D. C.** : Chemotherapy of cancer, the Antimetabolite Approach, Butterworths, London, 1967.
- 17 — **Uzel, R., Adalı, İ.** : Metastazlı 25 Chorion Epithelioma vakasının tedavisinde kemoterapi ve radyoterapiden alınan sonuçlar, *T.T.C.M.*, 1968, 7, 444.
- 18 — **Uzel, R., Adalı, İ.** : Kırkbir chorion epithelioma vakasında radyoterapi ve kemoterapiden alınan sonuçlar, *Türk Radyoloji Mecmuası*, 1970, 16, 9.
- 19 — **Uzel, R., Adalı, İ., Civelekođlu, E.** : Bazı tümörlerin tedavisinde SPI, SPG ve radyoterapi kombinasyonundan alınan sonuçlar, *T.T.C.M.*, 1967, 33, 106.
- 20 — **Wintrobe, M. M.** : *Clinical Hematology*, Lea and Febiger, 1967.